

Immunmodulierende Therapie bei multipler Sklerose heute

Interferone, Glatirameracetat und Natalizumab – was für wen?

DAGMAR SCHÖTT

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche sich vorwiegend im jungen Erwachsenenalter manifestiert und eine Prädominanz für Frauen (ca. 2:1) zeigt. Da die Lebenserwartung kaum beeinträchtigt ist, wird sie für die Betroffenen zu einer meist über Jahrzehnte lebensbegleitenden Erkrankung. Mit einer Prävalenz von 110:100 000 ist die MS in der Schweiz die häufigste Ursache nicht traumatisch bedingter Invalidität bei jungen Erwachsenen. In den allermeisten Fällen verläuft die MS zu Beginn schubförmig-remittierend (ca. 85%), allerdings gehen davon im Krankheitsverlauf zirka 50 Prozent der Patienten in die sekundär progrediente Form über. Einen primär progredienten Verlauf haben 15 Prozent der Betroffenen, bei zumeist höherem Manifestationsalter.

Seit der Einführung der Therapien mit Interferon- β (IFN- β) und Glatirameracetat in den Neunzigerjahren stehen erstmals dokumentiert wirksame vorbeugende MS-Therapien zur Verfügung. Dennoch besteht aufgrund der nur partiellen Effektivität und der zum Teil für die Betroffenen intolerablen Nebenwirkungen ein grosser Bedarf an neuen Therapieoptionen für die weltweit über 2,5 Millionen MS-Betroffenen. Mit der Zulassung von Natalizumab (Tysabri®) in den USA und der EU im Juni 2006 steht eine solche neue Therapieoption zur Verfügung. Natalizumab kann bereits heute in Einzelfällen und an spezialisierten Zentren bei MS-Patienten eingesetzt werden.

Das Beispiel Natalizumab zeigt aber auch, wie wichtig Langzeitdaten über Medikamente sind, die hochkomplex in das Immunsystem eingreifen: Nachdem unter Natalizumabtherapie in drei Fällen eine PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) aufgetreten war, wurde Natalizumab im Februar 2005 in den USA kurz nach der Zulassung wieder vom Markt genommen. Das Medikament konnte erst 2006 nach umfangreicher Analyse der mit Natalizumab in Studien behandelten Patienten erneut die Zulassung als Monotherapie zur Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS erhalten.

IFN- β und Glatirameracetat sind seit mehr als zehn Jahren im Einsatz

Bezüglich der drei auf dem Markt befindlichen Interferonpräparate IFN- β -1a (Avonex® 30 μ g i.m. 1 x/Woche und Rebif® s.c. 3 x 44 μ g und 3 x 22 μ g/Woche), IFN- β -1b (Betaferon® s.c.

8 MIU jeden 2. Tag) sowie Glatirameracetat (Copaxone® 20 mg s.c. täglich) wurde in grossen Pilotstudien die Reduktion der Krankheitsaktivität bei Patienten mit schubförmiger MS nachgewiesen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schubrate und der Schwere der Schübe sowie der im MRI nachweisbaren Krankheitsaktivität, vor allem mit Reduktion kontrastmittelaufnehmender Läsionen und neu aufgetretener T2-hyperintenser Läsionen. Die Schubratenreduktion betrug im Durchschnitt zirka ein Drittel, unter Avonex® und Rebif® konnte in den Zulassungsstudien auch eine verminderte Krankheitsprogression erreicht werden. Direkte Vergleichsstudien, obwohl aus verschiedenen Gründen schwierig zu interpretieren, lassen eine Tendenz erkennen, dass eine höher frequente und höher dosierte IFN- β -Therapie besser wirksam ist.

Neutralisierende Antikörper

Im Verlauf entwickeln 2 bis 35 Prozent der Patienten unter IFN- β -Therapie neutralisierende Antikörper (NAB), und es gibt inzwischen zunehmende Evidenz, dass das Vorhandensein persistierender, hochtitriger NAB (d.h., sie müssen auch noch bei wiederholter Messung nach 3 bis 6 Monaten nachweisbar sein) die Wirksamkeit reduziert. Bei Avonex® treten diese mit zirka 5 Prozent seltener auf als unter Rebif® und Betaferon® mit 20 bis 35 Prozent. Aufgrund unterschiedlicher Analysemethoden und Definition von seropositiven Resultaten sind diese Messresultate jedoch schwer miteinander vergleichbar. Wenn persistierende NAB gegen ein IFN- β -Präparat nachgewiesen sind, ist es aufgrund von Kreuzreaktionen nicht sinnvoll, auf ein anderes IFN- β -Präparat umzustellen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML wird durch das JC-Virus ausgelöst, gegen welches bei Gesunden in zirka 80% Antikörper nachweisbar sind, ohne dass eine manifeste Erkrankung auftritt. Bei Immungeschwächten (z.B. bei Aids, Malignomen oder immunsuppressiver Therapie) können JC-Viren über Leukozyten ins Gehirn gelangen und dort zu einer ausgeprägten Demyelinisierung führen. Die Symptome der PML sind vielfältig, meist stehen Gesichtsfeldausfälle, Aphasie, motorische Ausfälle und kognitive Störungen bis zur Demenz im Vordergrund. Die Krankheit führt in der Regel nach wenigen Monaten zum Tod.

Langzeiterfahrungen

Inzwischen liegen sowohl für IFN-β als auch für Glatirameracetat einige Langzeitbeobachtungsstudien über mindestens zehn Jahre vor. Es scheint keine Wirkungsabschwächung über die Zeit einzutreten, und es wurden erfreulicherweise keine Langzeitnebenwirkungen festgestellt.

Interferone nach dem ersten Schub?

Zwischenzeitlich wurden zu jedem der drei IFN-β-Präparate randomisierte, doppelblinde Studien publiziert, in denen Patienten gleich nach einem ersten auf MS verdächtigen Schub, dem sogenannten klinisch isolierten Syndrom (CIS), mit IFN-β behandelt wurden, sofern sie im MRI mehrere mit einer MS zu vereinbarende hyperintense Läsionen aufwiesen. Das Risiko, innerhalb von zwei Jahren eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, konnte unter Interferontherapie um 35 bis 50 Prozent reduziert werden. In dem Wissen, dass bereits früh im Krankheitsverlauf der MS ein irreversibler Axonverlust auftreten kann, besteht die Hoffnung, dass ein möglichst früher Therapiebeginn einen günstigen Einfluss auf den Langzeitverlauf hat. Dies ist anhand klinischer Daten bislang jedoch noch nicht bewiesen. All diese Daten machen deutlich, dass die bisherigen immunmodulierenden Therapien sicher und in den meisten Fällen über längere Zeit wirksam sind, aber dennoch viele MS-Patienten weiterhin unter Schüben leiden und eine Behinderungsprogression erfahren, mit entsprechend negativen Auswirkungen auf Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit.

Natalizumab – Vertreter einer neuen Klasse von Adhäsionsmolekülinhibitoren

Natalizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an ein Adhäsionsmolekül (b4-Integrin) bindet, welches sich auf der Oberfläche aktivierter T-Lymphozyten befindet. Diese Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der inflammatorischen Pathogenese der MS. Natalizumab verhindert durch die Blockierung der Adhäsionsmolekülinteraktion die Migration der aktivierten T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke und damit die Auslösung einer Entzündungskaskade.

Tabelle 1: Resultate der AFFIRM-Studie

- (Natalizumabmonotherapie vs. Plazebo)
- 68% Schubratenreduktion über 2 Jahre
- 42% Risikoreduktion einer Behinderungsprogression über 2 Jahre
- 92% Reduktion der Anzahl gadoliniumaufnehmender Läsionen im MRI und signifikante Reduktion anderer MRI-Parameter
- milde Nebenwirkungen: Müdigkeit, Kopfschmerzen, leicht erhöhte Infektionsrate
- selten allergische Reaktionen (4%)
- 6% entwickelten persistierende Antikörper gegen Natalizumab

Zwei grosse, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien mit Natalizumab über zwei Jahre bei Patienten mit schubförmiger MS wurden publiziert: Die AFFIRM-Studie, in der Natalizumab 300 mg i.v. monatlich als Monotherapie versus Plazebo (im Verhältnis 2:1) bei 942 Patienten getestet wurde (Tabelle 1). In der SENTINEL-Studie wurde Natalizumab in Kombination mit Avonex® versus Plazebo plus Avonex® (im Verhältnis 1:1) bei 1171 Patienten geprüft. Die Wirksamkeitsdaten waren für alle primären und sekundären Endpunkte in beiden Studien überzeugend positiv, kritisch war das Auftreten von zwei Fällen einer PML unter Kombinationstherapie mit Natalizumab und Avonex®, die bei einem Patienten zum Tode führte. Ein Fall einer PML war bei einem Patienten mit Morbus Crohn, der immunsuppressiv vorbehandelt war, aufgetreten.

Die Qual der Wahl – welche immunmodulierende Substanz für welchen Patienten?

Frühtherapie – beim ersten auf MS verdächtigen Schub

In der Schweiz stehen für die Frühtherapie bei Patienten mit CIS und typischen Veränderungen im MRI alle drei Interferone (Betaferon® s.c. jeden 2. Tag, Avonex® i.m. 1 x/Woche und Rebif® s.c. in der niedrigen Dosis 1 x 22 µg/Woche) zur Verfügung. Empfohlen wird übereinstimmend, dass Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko bereits nach dem ersten Schub behandelt werden sollen: Neben einem schweren ersten Schub und einer multifokalen Symptomatik gelten mehr als neun T2-Läsionen und mindestens eine gadoliniumaufnehmende Läsion im initialen MRI als negative prognostische Faktoren. Wenn einer dieser Faktoren zutrifft, ist ein Therapiebeginn indiziert, ansonsten sind regelmässige neurologische Verlaufsuntersuchungen inklusive MRI zu empfehlen.

Schubförmig verlaufende MS – Therapie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

Basistherapeutika sind gemäss den Empfehlungen des ärztlichen Beirats der Schweizerischen MS-Gesellschaft beziehungsweise der Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensusgruppe (Deutschland, Österreich, Schweiz) nach wie vor die verschiedenen IFN-β-Präparate und Glatirameracetat. Auch hier wird ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn empfohlen. Dieser wird durch die Möglichkeit erleichtert, mithilfe der McDonald-Kriterien die Diagnose bereits vor Auftreten des zweiten klinischen Schubes zu sichern. Grundsätzlich wird eine immunmodulatorische Therapie empfohlen, wenn sich klinisch

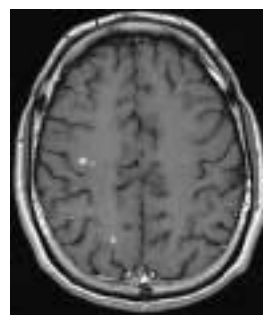


Abbildung: MRI mit mehreren gadoliniumaufnehmenden Herden

Tabelle 2: Indikationen für Natalizumab

- Patienten mit Therapieversagen unter IFN-β, das heisst mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr unter adäquater und voller IFN-β-Dosis und mindestens 9 T2-hyperintensen Herden oder mindestens 1 gadoliniumaufnehmenden Herd im MRI
- Patienten mit sehr aktiver, schwer verlaufender schubförmiger MS, das heisst mit 2 oder mehr invalidisierenden Schüben in 1 Jahr und mit mindestens 1 gadoliniumaufnehmenden Herd oder signifikanter Zunahme der T2-Herde im MRI

(mindestens zwei Schübe in zwei Jahren oder ein schwerer Schub mit schlechter Remissionstendenz) und/oder subklinisch (MRI) ein aktiver Krankheitsverlauf abzeichnet.

Bei Unverträglichkeit eines Präparats lohnt sich der Wechsel auf ein anderes Präparat, zum Beispiel bei Hautreaktionen der Wechsel von subkutanen auf intramuskuläre Injektionen oder bei intolerablen grippeähnlichen Nebenwirkungen trotz Prophylaxe mit einem NSAR der Wechsel von IFN-β auf Glatirameracetat. Um eine möglichst gute Therapieadhärenz zu erreichen, erfordert die Therapie vor allem zu Beginn eine engmaschige Unterstützung durch den Arzt und die MS-Betreuerin (MS-Nurse) sowie ein kontinuierliches Adhärenz-Monitoring. Insbesondere wenn ein Patient initial gut auf die IFN-β-Therapie anspricht, es dann aber im Verlauf sekundär wieder zu einer Zunahme der Schubfrequenz und/oder Progression kommt, sollte an das Vorliegen neutralisierender Antikörper gedacht werden.

Wenn trotz adäquater First-Line-Therapie eine anhaltend hohe Schubrate besteht, schwere, invalidisierende Schübe auftreten oder eine rasche Behinderungsprogression eintritt, muss über eine Therapieeskalation nachgedacht werden: Zugelassen ist in dieser Situation das Immunsuppressivum Mitoxantron (Novantron®), welches intravenös, initial meist mit 12 mg/m² Körperoberfläche, in dreimonatlichen Abständen verabreicht wird. Möglich ist auch zu Beginn eine Boostergabe von drei Infusionen im Abstand von je einem Monat. Später können die Infusionen in drei- bis sechsmonatigen Abständen verabreicht werden. Problematisch ist die dosisabhängige Kardiotoxizität, welche die zeitliche Anwendung einschränkt und regelmässige echokardiografische Kontrollen erfordert, sowie das Risiko von medikamentös assoziierten Leukämien. Daneben können akute Nebenwirkungen wie Nausea, milde Alopezie, meist passagere Amenorrhö und vermehrte Infektheigung auftreten. Wichtig ist, dass Frauen im gebärfähigen Alter sichere Verhütungsmassnahmen durchführen. Dies gilt im Übrigen auch für die anderen erwähnten Therapien.

Natalizumab ist eine neue Therapieoption für diese aktiven Krankheitsverläufe, mehrheitlich als Second-Line-Therapie, in Einzelfällen aber auch als First-Line-Therapie (siehe *Tabelle 2*). Es kann momentan in der Schweiz in Einzelfällen gemäss den

zugelassenen Indikationen der EU an einem spezialisierten Zentrum eingesetzt werden. Der Einsatz setzt eine engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich der Entwicklung opportunistischer Infektionen, insbesondere PML, voraus und erfordert die rasche Durchführung eines zerebralen MRI und einer Liquorpunktion bei Verdacht auf PML. Eine vorbestehende Immunkompromittierung, zum Beispiel auch durch eine kürzlich vorausgegangene immunsuppressive Therapie mit Mitoxantron, schliesst den Einsatz von Natalizumab aus. Nach gegenwärtiger Einschätzung liegt das Risiko für das Auftreten einer PML unter Natalizumab bei 1:1000. Seitens der Hersteller sind umfangreiche Anwendungsbeobachtungsprogramme in den Ländern vorgesehen, in denen Natalizumab zugelassen ist.

Sekundär und primär progrediente MS

Bei der sekundär progredienten MS haben die Interferone Betaferon® und Rebif® in klinischen Studien eine Verlangsamung der Progression gezeigt, Letzteres nur bei zusätzlich auftretenden Schüben. Die Therapie wird bis auf Ausnahmefälle nur bei gehfähigen Patienten bewilligt. Insgesamt ist der zu erwartende therapeutische Effekt geringer als bei der schubförmigen MS. Da Patienten mit vorbestehenden neurologischen Residuen oft deutlicher unter den Nebenwirkungen der Interferontherapie leiden, müssen Vor- und Nachteile der Therapie im Einzelfall kritisch abgewogen werden. Auch bei den sekundär progredienten Formen steht zur Therapieeskalation Mitoxantron zur Verfügung. Leider hat bisher keine der aufgeführten immunmodulierenden Substanzen den Nachweis einer Wirksamkeit bei der primär progredienten MS erbracht. Nicht selten sprechen diese Patienten recht gut auf wiederholte, zum Beispiel zweimal jährliche, hoch dosierte Steroidpulstherapien an.

Individuelle Therapie!

Der Beratung des MS-Patienten in der ärztlichen Praxis kommt ein immer höherer Stellenwert zu. Jeder Therapieentscheid ist individuell zu treffen und erfordert im Krankheitsverlauf Überprüfung. Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, immer unter Berücksichtigung, dass die zumeist jungen MS-Betroffenen in der Regel eine jahrzehntelange Therapie benötigen. ■

Dr. med. Dagmar Schött
Fachärztin FMH für Neurologie
Frau Dr. med. Dagmar Schött
Hauptstrasse 7
4102 Binningen
Tel.: 061-425 97 97
Fax 061-425 97 98
E-Mail: dagmar.schoett@hin.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur auf Anfrage beim Verlag.

Erstpublikation in TMJ.